

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Off nlegungsschrift**
⑩ **DE 44 38 360 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁹:
A 61 M 5/28
A 61 M 5/50
B 29 C 69/00
B 29 D 31/00

②1 Aktenzeichen: P 44 38 360.6
②2 Anm ld tag: 27. 10. 94
④3 Offenlegungstag: 9. 5. 96

P 10 20

DE 44 38 360 A 1

⑦1 Anmelder:
Schott Glaswerke, 55122 Mainz, DE

⑦4 Vertreter:
Fuchs, Luderschmidt & Partner, 65189 Wiesbaden

⑦2 Erfinder:
Reinhard, Michael, Dr., 55270 Ober-Olm, DE;
Spallek, Michael, Dr., 55262 Heidesheim, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑤4 Vorfüllbare partikelarme, sterile Einmalspritze für die Injektion von Präparaten und Verfahren zu ihrer Herstellung
- ⑤7 Vorfüllbare Einmalspritzen für die Injektion von Präparaten mit einem Füllvolumen kleiner als 5 ml werden üblicherweise als Glas-Einmalspritzen ausgebildet. Die erfindungsgemäße Einmalspritze vermeidet den Werkstoff Glas. Der Spritzenkörper mit Spritzenzylinder, Griffleiste und Spritzenkopf ist aus glasig transparentem Kunststoff mit sehr kleiner Gasdurchlässigkeit und gegen Gammastrahlen und/oder Ethylenoxidgas resistent ausgeführt, wobei die Injektionsnadel unmittelbar in dem Kunststoff-Spritzenkopf integriert ist.

DE 44 38 360 A 1

Die Erfindung betrifft eine vorfüllbare partikelarme, sterile Einmalspritze für die Injektion von Präparaten mit einem Füllvolumen kleiner als 5 ml, bestehend aus einem Spritzenkörper, der einen innen mit einer Gleitschicht versehenen Spritzenzylinder mit einem offenen Ende zur Aufnahme eines Spritzenkolbens, der mittels einer Kolbenstange im Spritzenzylinder bewegbar ist, eine Griffleiste und einen Spritzenkopf aufweist, und einer Injektionsnadel, die im Spritzenkopf unlösbar befestigt ist, derart, daß die Nadel in die Schutzkappe einsteicht und damit verschlossen ist, während gleichzeitig die Innenseite des Kappenhemdes dichtend am Spritzenkopf anliegt, wodurch auch die äußere Fläche der Nadel abgedichtet ist. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung einer solchen Spritze.

Vorgefüllte sterile Einmalspritzen für medizinische Zweck vereinen zwei verschiedene Funktionen. Zum einen sind sie dazu geeignet, die eingefüllten hochwirksamen Präparate über mehrere Jahre sicher zu lagern; zum anderen sind sie aber auch das Instrument, mit dem die Präparate direkt dem Patienten verabreicht werden. Während bei Fläschchen und Ampullen das Präparat zuerst dem Behältnis mittels einer Leerspritze entnommen werden muß und erst dann verabreicht werden kann, entfällt dieser Umfüllvorgang, d. h. das Aufziehen der Spritze, bei der vorgefüllten Einmalspritze. Dadurch werden der Arbeitsaufwand, die Verwechslungsgefahr und die Kontaminationsgefahr erheblich reduziert. Außerdem stellt die direkte Verabreichung aus dem Behältnis unter dem Gesichtspunkt "Total Cost of Drug Delivery" die mit Abstand kostengünstigste Möglichkeit dar.

Bisher ist nur eine Ausführung der eingangs bezeichneten vorfüllbaren Einmalspritze bekannt. Es ist die SCF-Staked Needle Spritze der Firma Becton Dickinson, wobei SCF für Sterile Clean Fill steht. Der Spritzenkörper, d. h. der Spritzenzylinder, die Griffleiste und der Spritzenkopf bestehen einteilig aus Glas, weshalb die Spritze auch als vorfüllbare Glas-Einmalspritze bezeichnet wird. Überhaupt besteht bei allen bekannten Einmalspritzen für die Injektion mit einem Füllvolumen < 5 ml zumindest der Spritzenzylinder aus Glas.

Bei der SCF-Staked Needle Spritze ist die Nadel in eine entsprechende Ausnehmung im Spritzenkopf eingeklebt. Es sind auch Glas-Einmalspritzen bekannt geworden (DE 29 39 180 C2; DE 39 16 101), bei denen die Injektionsnadel nicht unmittelbar in den Spritzenkopf integriert, sondern in ein Ansatzstück eingeklebt ist, das mechanisch in den Spritzenkopf verbindbar ist. Dadurch wird die Anzahl der Teile erhöht, und es entsteht eine zusätzliche Fügestelle, die dicht sein muß.

Ein gravierender Nachteil der Glas-Einmalspritze ist die Bruchgefahr und die damit verbundene Verletzungs- und Infektionsgefahr. Ferner sind manche Gläser nicht für eine Gammasterilisierung geeignet, da eine bleibende Verfärbung des Glases eintritt. Die Gammasterilisierung ist aber ein sehr einfaches, kostengünstiges und unbedenkliches Sterilisationsverfahren.

Ein weiterer Nachteil der Glas-Einmalspritze sind die aufwendigen Prozesse, die notwendig sind, um die Glas-teile herzustellen und in einen partikelarmen und sterilen Zustand zu überführen. Der Herstellungsprozeß für die Glasteile ist langsam und nur in Ansätzen Rechnersteuerbar bzw. -kontrollierbar. Entsprechend groß ist die Prozeßunsicherheit. Hinzu kommt, daß die Glasteile immer mit Werkzeugen und Werkzeugschmierung in

Berührung kommen, weshalb ein Waschvorgang zwingend notwendig ist. Die entsprechenden Waschanlagen erfordern hohe Investitionen und ihr Betrieb ist teuer.

Es sind auch vorfüllbare Einmalspritzen aus Kunststoff bekannt, deren Füllvolumen mindestens 50 ml beträgt. Bei der unter dem Warenzeichen OPTIRAY bekannt gewordene Injektor-Einmalspritze der Fa. Mallinckrodt ist keine Injektionsnadel vorgesehen, sondern es wird ein Infusionsschlauch auf dem Spritzenkopf mechanisch befestigt. Der Kunststoff besteht aus (transluzentem) PP.

Bei der Einmalspritze gemäß der US-A-4 861 335 ist der Kunststoff bestehende Spritzenzylinder auf der dem Spritzenkolben abgewandten Seite mit einer Kunststoffkappe versehen, in der mittels einer unter dem Warenzeichen LUER-LOCK bekanntgewordenen Befestigungsart die Injektionsnadel gehalten ist. Die Nadel ist damit nicht im Spritzenkopf integriert.

Bei Spritzen mit Füllvolumina deutlich unter 50 ml, insbesondere im Bereich von kleiner als 5 ml, ist die Oberfläche der Spritze im Vergleich zum abgefüllten Volumen so groß, daß die bekannten Kunststoffspritzen vorgefüllt nicht langzeitlagerfähig wären. Die Verluste durch das Herausdiffundieren von Bestandteilen des Präparates, insbesondere des Lösungsmittels Wasser, wären so groß, daß sich die Zusammensetzung unzulässig ändert. Ferner sind die bekannten Kunststoffspritzen aus einem transluzenten Kunststoff aufgebaut, der nur eine beschränkte visuelle Kontrolle des Spritzeninhaltes zuläßt, eine Maßnahme, die gerade bei kleinvolumigen vorgefüllten Einmalspritzen von Bedeutung ist. Daher sind im Bereich von Füllvolumen unterhalb 5 ml nur vorgefüllte Glas-Einmalspritzen bekannt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine vorfüllbare Einmalspritze zu schaffen, bei der gegenüber eine Ausführung in Glas eine deutlich geringere Bruch- und Verletzungsgefahr besteht, die eine hohe Barriere gegen Wasserdampf-Diffusion aufweist, die eine optische Inspektion des abgefüllten Präparates zuläßt und bei der der Prozeß zur Herstellung der vormontierten partikelarm und steril verpackten Einheit, bestehend aus Spritzkörper mit integrierter Nadel und aufgesetzter Schutzkappe, besonders einfach, gut beherrschbar und kostengünstig ist.

Die Lösung dieser Aufgabe gelingt ausgehend von der eingangs bezeichneten kleinvolumigen vorgefüllten Einmalspritze gemäß der Erfindung dadurch, daß der Spritzenkörper aus Kunststoff besteht, der Spritzenkörper gammasterilisierbar und/oder Ethylenoxid-sterilisierbar ist, ohne daß sich chemische und physikalische Eigenschaften, insbesondere Sprödigkeit und Farb funktionsbeeinträchtigend ändern, die Schutzkappe gammasterilisierbar und/oder Ethylenoxid-sterilisierbar ist, ohne daß sich chemische und physikalische Eigenschaften funktionsbeeinträchtigend ändern, die Wandungen des Spritzenzylinders und des Spritzenkopfes in bezug auf die Wasserdampfdichtigkeit so ausgebildet sind, daß sie eine Durchlässigkeit von kleiner als $0,08 \text{ g}/(\text{m}^2 \times \text{d})$ bezogen auf eine Wandstärke von 500 μm aufweisen, die Wandung zumindest im Bereich des Spritzenzylinders glasig transparent ausgebildet ist, und die Injektionsnadel unmittelbar in den Spritzenkopf integriert ist.

Durch die erfindungsgemäßen Maßnahmen gelingt es, eine kleinvolumige, vorfüllbare sterile Einmalspritze der eingangs genannten Gattung zu schaffen, die trotz der Verwendung von Kunststoff als Werkstoff langzeitlagerfähig ist, eine visuelle Kontrolle des Spritzeninhal-

tes auf Ausfällungen, Verunreinigungen etc. erlaubt, d. h. alle Vorteile der Glas-Einmalspritze besitzt, ohne jedoch die durch die Verwendung des Werkstoffes Glas bedingten Handhabungs- und Fertigungsnachteile in Kauf nehmen zu müssen.

Die Handhabung beim Applizieren des Spritzeninhaltes ist wesentlich sicherer als bei Glas-Einmalspritzen.

Hinsichtlich des Verfahrens zum Herstellen der erfindungsgemäßen vorfüllbaren sterilen Einmalspritze gelingt die Lösung der vorgenannten Aufgabe dadurch, daß der Kunststoff-Spritzenkörper durch Spritzgießen im Reinraum (Partikelarmut) hergestellt wird; die Nadeln und die Schutzkappen partikelarm in den Reinraum eingebracht und am Spritzenkörper montiert werden; die Gleitschicht innen im Spritzenzylinder im Reinraum aufgebracht wird; die vormontierte Spritzeneinheit im Reinraum, magaziniert in einem Behälter, partikel- und bakterien dicht verpackt wird, ohne daß der Spritzenkörper zuvor einem Waschvorgang unterzogen wird und der Behälter samt Inhalt außerhalb des Reinraums durch Gammabestrahlung und Ethylenoxidbehandlung sterilisiert wird.

Dieser Prozeß zur Herstellung der vormontierten, partikelarm und steril verpackten Einheit, bestehend aus Spritzenkörper mit integrierter Nadel und aufgesetzter Schutzkappe, ist besonders einfach, gut beherrschbar und kostengünstig. Er ist auch leichter als im bekannten Fall automatisierbar. Die vormontierte Einheit wird dann dem Pharmazeuten angeliefert, der den Spritzenzylinder befüllt und vollmontiert (Einsetzen des Kolbens), ohne daß aufwendige zusätzliche Verfahrensschritte notwendig wären.

Eine Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Einmalspritze besteht darin, daß der Bereich des Spritzenkopfes, in dem die Injektionsnadel gehalten ist, als Umspritzung der Nadel ausgeführt ist. Diese Umspritzung der Nadel hat den Vorteil gegenüber den bekannten Glas-Fertigspritzen mit eingeklebter Nadel, daß kein Klebstoff mit dem Präparat in Wechselwirkung treten kann, was besonders bei hochempfindlichen Präparaten von Bedeutung ist.

Der reibungsbedingte Kraftschluß zwischen Nadel und Umspritzung reicht im Regelfall aus, um eine sichere Halterung der Injektionsnadel zu gewährleisten. Vorteilhaft ist es jedoch, wenn die Injektionsnadel zur Herstellung einer formschlüssigen Sicherung der Nadelposition im umspritzten Bereich eine Profilierung oder Verformung aufweist, die z. B. S-förmig ausgestaltet sein kann. Hier stehen dem Fachmann zahlreiche Möglichkeiten zur Erzielung einer Abweichung von der schlank-zylindrischen Form, bis hin zur Anbringung einer Verdickung an der Nadel, zur Verfügung.

Alternativ zur Umspritzung ist bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung die Nadel in eine Ausnehmung am Spritzenkopf eingeklebt. Diese Einmalspritze mit eingeklebter Nadel kann bei weniger empfindlichen Präparaten eingesetzt werden und hat den Vorteil geringerer Herstellkosten. Das Spritzgießen ohne Einlegteile vereinfacht den Werkzeugaufbau und macht kürzere Zykluszeiten möglich. Auch wird das nachträgliche Einkleben der Nadel mit hohen Taktfrequenzen sicher beherrscht.

Eine weitere Ausgestaltung der Erfindung besteht darin, daß in dem Bereich des Spritzenkopfes, in dem die Injektionsnadel gehalten ist, Versteifungselemente, insbesondere Stege, angeformt sind. Diese Ausbildung des Spritzenkopfes ermöglicht eine geringere Anhäufung von Kunststoff im Bereich des Spritzenkopfes und da-

mit kurze Zykluszeiten beim Spritzgießen.

Vorteilhaft ist es dabei, wenn die Anlagefläche des Spritzenkopfes, an der das Kappenhemd der Schutzkappe dichtend anliegt, als Ringbund ausgebildet ist. Durch den Ringbund ist sichergestellt, daß die Schutzkappe sauber abdichtet. Die Stege der vorgenannten Ausgestaltung dienen dabei nicht nur zur Versteifung, sondern auch zur Führung des Schutzkappenrandes über den Ringbund.

Eine Weiterbildung der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß von dem Spritzenkörper zumindest der Spritzenzylinder aus einer inneren und äußeren Schicht aus verschiedenen Kunststoffen besteht. Eine derartige Ausführung mit zwei Kunststoffschichten im Bereich des Spritzenzylinders und ggf. auch im Bereich des Spritzenkopfes ist dann vorteilhaft, wenn das Präparat beispielsweise sauerstoff- oder kohlendioxidempfindlich ist. In der Regel hat ein Kunststoff, der eine gute Sperrwirkung gegen Wasserdampf aufweist, eine entsprechend schlechte Sperrwirkung gegen Gase, wie Sauerstoff und Kohlendioxid. Deshalb kann ein zweischichtiger Verbundaufbau notwendig sein.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung besteht der Kunststoff, aus dem der Spritzenkörper hergestellt ist, aus einem zyklischen Olefin-Copolymer (COC). Die Verwendung eines zyklischen Olefin-Copolymers ist deshalb vorteilhaft, weil dieser Werkstoff eine exzellente Barriere gegen Wasserdampf bietet und gleichzeitig glasklar transparent ist.

Gemäß weiteren Ausgestaltungen der Erfindung ist es vorteilhaft durch eine weitere Schicht aus metallischem, keramischem oder glasigem Material, eine Funktionstrennung zwischen dem Kunststoff als Strukturwerkstoff, der die Form gibt und dem Beschichtungswerkstoff, der die Barriereeigenschaft bietet, vorzusehen. Bei einer Ausführungsform mit zwei Kunststoffschichten ist diese weitere Schicht zwischen den Kunststoffschichten eingebettet und deshalb gegen Verkratzen bzw. Ablösen geschützt. Eine Ausführung mit innen liegender weiterer Schicht hat den Vorteil, daß die Sperrwirkung direkt an der mit dem Präparat in Kontakt stehenden Oberfläche erzielt wird. Bei der Ausführung mit außen liegender Schicht ist gewährleistet, daß selbst im Falle des Ablöses der Schicht keine Schichtpartikel in das Präparat gelangen.

Diese verschiedenen Ausgestaltungen sowie weitere Vorteile der Erfindung werden im Zusammenhang mit den in den Zeichnungen dargestellten Ausführungsbeispielen beschrieben.

Es zeigen:

Fig. 1 eine vollmontierte vorfüllbare Einmalspritze für medizinische Zwecke im Längsschnitt,

Fig. 2 eine vormontierte Einheit bestehend aus Spritzenkörper, integrierter Nadel und aufgesetzter Schutzkappe im Längsschnitt,

Fig. 3 eine weitere Ausführung des Spritzenkörpers mit umspritzter Nadel im Spritzenkopf im Längsschnitt,

Fig. 4 eine Ausführung des Spritzenkopfes mit umspritzter, verformter Nadel im Längsschnitt,

Fig. 5 eine Ausführung des Spritzenkopfes mit eingeklebter Nadel im Längsschnitt, und

Fig. 6 eine schematische Darstellung des Verfahrens zur Herstellung der erfindungsgemäßen Einmalspritze

Die Fig. 1 zeigt im Längsschnitt eine vorfüllbare sterile Einmalspritze für medizinische Zwecke mit einem Füllvolumen kleiner als 5 mL. Nach einer Ausgestaltung liegt das Füllvolumen der erfindungsgemäßen vorfüllbaren sterilen Einmalspritze vorzugsweise in Bereich n

von 0,2—1 ml. Für diesen Bereich ist ein besonderer Bedarf in der Medizin vorhanden, beispielsweise zum Verabreichen von Heparin-Lösungen. Der Spritzenkörper besteht aus einem Spritzenzylinder 1, der an einem Ende eine Griffleiste 2 aufweist. In dem Spritzenzylinder 1 befindet sich ein Spritzenkolben 4, der mittels einer Kolbenstange 3 im Spritzenzylinder verschiebbar ist. Im vorgefüllten, vollmontierten Zustand der Spritze befindet sich der Spritzenkolben 4 nahe der Griffleiste 2. Nach dem Applizieren befindet sich, wie in Fig. 1 ebenfalls dargestellt, der Spritzenkolben 4 am anderen Ende des Spritzenzylinders.

An diesem Ende geht der Spritzenzylinder in einen Spritzenkopf 5 über, an dem, wie noch erläutert wird, eine Injektionsnadel 6 unlösbar, d. h. nicht zerstörungsfrei lösbar, befestigt ist. Diese Injektionsnadel 6 ist durch eine Schutzkappe 7 abdeckbar. Der Spritzenkopf 5 weist dazu einen Ringbund 8 auf, wie noch deutlicher aus Fig. 3 zu entnehmen ist. An der zylindrischen Fläche des Ringbundes 8 liegt das Kappenhemd der Schutzkappe 7 dichtend an. Für die Ausbildung dieser Schutzkappe 7 stehen dem Fachmann eine Reihe von Möglichkeiten zur Verfügung. So kann beispielsweise die Schutzkappe aus einem Elastomer, vorzugsweise aus Gummi, hergestellt und die Wandstärke so groß gewählt sein, daß die Spitze der Kanüle 6 von dem Material der Schutzkappe dichtend umschlossen ist, wobei die Kanüle beim Aufsetzen der Kappe in diese einsticht. Es ist auch denkbar, eine Kunststoffkappe aus relativ hartelastischem Material vorzusehen, die innen, zumindest im Bereich der Kanülenspitze, mit einem weichelastischen dichtenden Werkstoff ausgekleidet ist. Hierdurch kann dieser weichelastische Werkstoff auf optimale Dichtungseigenschaften ausgewählt sein (Dichtfunktion), während der hartelastische Werkstoff geeigneter ist, mechanischen äußeren Beeinträchtigungen entgegenzuwirken (Schutzfunktion).

Der Spritzenzylinder 1 mit integrierter Griffleiste 2 und Spritzenkopf 5 sowie die Kolbenstange 3 bestehen aus Kunststoff, wogegen die Injektionsnadel 6, wie üblich, aus einem metallischen Werkstoff und der Spritzenkolben 4 aus einem weichelastischen Werkstoff besteht. Die Wandung des Spritzenzylinders 1 und des Spritzenkopfes 5 weisen eine Wasserdampfdurchlässigkeit von kleiner als $0,08 \text{ g}/(\text{m}^2 \times \text{d})$ bezogen auf eine Wandstärke von $500 \mu\text{m}$ auf. Diese Gasdichtheit kann durch Wahl eines entsprechenden Kunststoffes erreicht werden. Je nach Anforderung ist auch ein mehrschichtiger Aufbau, wie in Fig. 3 beispielsweise dargestellt, möglich. Dieser mehrschichtige Aufbau wird später noch im einzelnen erläutert. Die Wandung der Spritze weist zumindest im Bereich des Spritzenzylinders einen glasig transparenten Abschnitt auf, so daß der Inhalt der vorgefüllten Spritze visuell auf etwaige Verunreinigungen bzw. Ausfällungen jederzeit kontrollierbar ist. Weiterhin ist das Material des Spritzenkörpers und der Schutzkappe so gewählt, daß diese gammasterilisierbar und/oder Ethylenoxid-sterilisierbar sind, ohne daß sich chemische und physikalische Eigenschaften funktionsbeeinträchtigend ändern.

Die Injektionsnadel 6 ist in dem Ausführungsbeispiel nach Fig. 1 (und Fig. 3) ohne die Verwendung eines zusätzlichen Klebstoffes allein durch die Umspritzung gehalten. Die Gestaltung der Anlagefläche des Spritzenkopfes, an der die Schutzkappe 7 dichtend anliegt, als Ringbund 8, führt zu nur geringen Materialanhäufungen im Bereich der Nadelumspritzung. Die Umspritzung der Nadel mit Kunststoff ist daher bereichsweise dünn aus-

geführt, wodurch der Kunststoff nach dem Umspritzen schrumpfen kann und dadurch beim Erkalten nach dem Einspritzen des Kunststoffes in die Form eine ausreichende Dicht- und Haltewirkung erzielt wird. Dieser Effekt macht sich insbesondere bei der Ausführung nach Fig. 3 mit relativ dünner Umspritzung mit Versteifungsrippen 11 bemerkbar.

Die vorgefüllte und vollmontierte Einmalspritze nach Fig. 1 besteht aus einer vormontierten Einheit mit Spritzenkörper 1, 2, 5, integrierter Nadel 6 und Schutzkappe 7 einerseits sowie dem Kolben 4 mit Kolbenstange 3 andererseits. Die vormontierte Einheit ist der Deutlichkeit halber in Fig. 2 nochmals getrennt dargestellt. Sie wird im offenen Zustand mit getrenntem Kolben und Kolbenstange vom Spritzenhersteller an den Pharmazeuten geliefert, der die vormontierte Spritze befüllt und vollmontiert.

Wie in Fig. 1 dargestellt, kann die Wandung des Spritzenzylinders 1 und des Spritzenkopfes 5 homogen sein, d. h. aus einer einzigen Schicht aufgebaut sein. Der entsprechende Kunststoff muß dann sämtliche Eigenschaften aufweisen, um die vorgefüllte sterile Einmalspritze voll funktionsfähig zu halten. Er muß mit dem vorgefüllten Arzneimittel verträglich sein sowie die notwendige Festigkeit und Dampfdichtheit aufweisen. Der Spritzenzylinder und ggf. auch der Spritzenkopf können jedoch auch Wandungen aufweisen, die aus mehreren Schichten aus unterschiedlichen Kunststoffen gebildet sind. Im Ausführungsbeispiel der Fig. 3 besteht der Spritzenzylinder 1 aus zwei unterschiedlichen Kunststoffschichten 9 und 10. Um Einzelheiten besser hervortreten zu lassen, ist dabei in Fig. 3 ein vergrößerter Maßstab gewählt, wobei aus Darstellungsgründen der Spritzenzylinder 1 unterbrochen gezeichnet ist. Im Bereich der Nadelhalterung des Spritzenkopfes 5 sind, symmetrisch verteilt am Umfang, vier Stege 11 vorgesehen, von denen in Fig. 3 zwei ungeschnitten dargestellt sind. Die Stege setzen sich jeweils über den Ringbund 8 hinaus bis zu kegelförmigen Spitze hin fort. Diese Stege oder Rippen 11 dienen einerseits der Versteifung im Bereich der Nadelhalterung, aber auch der Führung des (nicht dargestellten) Schutzkappenrandes beim Aufsetzen.

Der in Fig. 3 dargestellte zweischichtige Aufbau des Spritzenzylinders hat den Vorteil, daß die Barriereigenschaften der Wandung auf die Bedürfnisse des abgefüllten Präparates auf einfache Weise zugeschnitten werden können. So können beispielsweise Kunststoffe kombiniert werden, von denen der eine eine gute Barriere gegen Sauerstoffdiffusion aufweist und der andere eine gute Barriere gegen Wasserdampfdiffusion.

Als Kunststoffe mit guten Barriereigenschaften gegen Wasserdampfdiffusion sind beispielsweise zyklische Olefin-Copolymere, Polyethylenpenten und glasklares PP, als Kunststoffe mit guten Barriereigenschaften gegen Sauerstoffdiffusion PET, EVOH und PVDC zu nennen.

Zwischen zwei Kunststoffschichten kann auch eine Zwischenschicht aus metallischem, keramischem oder glasigem Material, wie z. B. SiO_x , SiO_xC_y und TiO_xC_y , eingebracht sein, die als Diffusionssperre wirkt. Solche Schichten haben bereits bei einer typischen Stärke von 50—300 nm eine höhere Sperrwirkung als alle bekannten Kunststoffe mit wesentlich größeren Schichtstärken. Vorgefüllte Einmalspritzen mit einer nicht organischen Zwischenschicht zwischen zwei Kunststoffschichten haben dadurch den großen Anforderungen im Hinblick auf die Barriereigenschaften gestellt werden und sich

deshalb eine größere Auswahl an in Frage kommenden Kunststoffen bietet.

Spritzenkörper aus mehreren Kunststoffschichten lassen sich durch Mehrkomponenten-Spritzgießen herstellen. Dies ist ein an sich bekanntes Verfahren, bei dem zunächst der innere Teil gespritzt wird, der dann in einem zweiten Schritt mit einem anderen Kunststoff umspritzt wird. Es ist auch denkbar, daß zwischen den beiden Schritten eine Behandlung der äußeren Oberfläche des ersten Spritzteils mit einem Plasma erfolgt, um gezielte Veränderungen der Kunststoffoberfläche mit dem Ziel der Diffusionssperre zu bewirken. Auf den ersten Körper können ebenfalls Haftvermittlerschichten zur besseren Haftung der äußeren Schicht aufgebracht werden.

Ferner können Spritzenzylinder und Spritzenkopf auch bei einschichtigem Aufbau aus Kunststoff innen mit einer Schicht aus metallischem, keramischem oder glasigem Material versehen sein, die verhindern, daß Wirkstoff sich an der Innenoberfläche der Spritze ablagert oder in den Kunststoff migriert. Diese innere Schicht kann auch so ausgebildet sein, daß sie die Gleitfähigkeit des Kolbens 4 im Inneren des Spritzenzylinders 1 erhöht. Für diesen Fall ist denkbar, daß die metallische, keramische oder glasige Schicht als Gradientenschicht aufgebaut ist, die in eine Schicht aus Fluorpolymer, wie z. B. PTFE, PFA oder FEP, übergeht, um auf die sonst übliche Innensilikonisierung des Spritzenzylinders verzichten zu können.

Die erwähnten metallischen, keramischen und glasigen Schichten sowie die Schichten aus Fluorpolymer können in einem Gasphasen-Abscheidungsverfahren (z. B. CVD, PVD, insbesondere Plasma-CVD) aufgebracht werden. Das könnte idealerweise im Spritzgießwerkzeug erfolgen. Auch sind Plasma-Polymerisationsschichten oder Veränderungen von Kunststoffen durch eine Plasmabehandlung möglich.

Die Auswahl der Schichtkombinationen muß auf die Anforderungen an das gesamte Packmittel optimiert werden. Anforderungen sind typischerweise: hoher Widerstand gegen Ein- bzw. Ausdiffundieren von Gasen (H_2O , O_2 , CO_2) sowie gegen die Eindiffusion von Kunststoffbestandteilen oder Klebstoffen des Etiketts sowie Resistenz gegen Sterilisieren durch γ -Bestrahlung, Ethylenoxid-Begasung oder Autoklavierung über eine Zeitdauer von 20 Minuten bei einer Temperatur von $121^\circ C$. Bei der Auswahl der Schichtabfolge ist zu berücksichtigen, daß die innere Schicht mit dem Füllgut verträglich ist (Inertheit, keine Ad- und Absorption von Bestandteilen des Füllgutes) und daß die äußere Schicht eine möglichst hohe Kratzfestigkeit aufweist.

Fig. 4 zeigt eine Ausführung des Spritzenkopfes 5 mit umspritzter Nadel 6, bei der die Nadel eine Verformung 12 aufweist. Diese Verformung schafft eine zusätzliche formschlüssige Verbindung zwischen Nadel und Halterung und sichert ein Herausziehen bzw. Hineindrücken der Nadel. Anstelle der dargestellten Verformung sind auch andere Ausgestaltungen möglich, beispielsweise eine äußere Verdickung an der Nadel.

Fig. 5 zeigt eine Ausführungsform des Spritzenkopfes 5, der eine Ausnehmung 13 zur Aufnahme eines Klebstoffes, mit dem die Nadel 6 im Spritzenkopf eingeklebt ist, aufweist. Der Klebeabschnitt liegt, wie dargestellt, vorzugsweise entfernt von dem Spritzenzylinder 1 nur im vorderen Bereich des Spritzenkopfes. Dadurch wird der Kontakt zwischen Spritzeninhalt und Klebstoff weitgehend vermieden.

Die erfindungsgemäße vorfüllbare Einmalspritze ist

auf relativ einfache Weise herzustellen, partikelarm zu halten und zu sterilisieren, im Vergleich zum Stand der Technik gemäß der EP 0 227 401 B1, die ein entsprechendes Verfahren zum Herstellen (und Befüllen) der großvolumigen PP-Fertigspritzen von Mallinckrodt gemäß dem eingangs bezeichneten Stand der Technik zeigt.

Verfahren zum Herstellen (und Befüllen) der großvolumigen PP-Fertigspritzen von Mallinckrodt gemäß dem eingangs bezeichneten Stand der Technik zeigt.

Im bekannten Fall erfolgt zunächst ein mechanisches Entfernen von Abfallteilchen und anderen Verunreinigungen sowie ein Sterilisieren der Verschlußkappe und des Kolbens.

Der Spritzenzylinder mit Spritzenkopf wird nach seiner Herstellung gewaschen, um Abfallteilchen und Pyrogene zu entfernen. Anschließend wird er getrocknet. Danach wird ein Gleitmittel im Inneren des Spritzenzylinders aufgebracht.

Im Anschluß daran erfolgt das Aufsetzen der Schutzkappe, das Befüllen des Spritzenzylinders mit der zu applizierenden Flüssigkeit, das Einsetzen des Kolbens am offenen Ende des Spritzenkörpers sowie das Sterilisieren der gesamten Einmalspritze in einem Autoklaven. Diese Verfahrensschritte laufen überwiegend beim Pharmazeuten ab, was den eigentlichen Befüllvorgang relativ aufwendig macht.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen vorfüllbaren sterilen Einmalspritze erfolgt demgegenüber, wie in Fig. 6 dargestellt, wie folgt:

1. Herstellen des Spritzenkörpers 1 und 5 mit integrierter Injektionsnadel unter Reinraumbedingungen (Partikelarmut). Dabei werden Nadeln und Schutzkappen partikelarm in den Reinraum zugeführt und am Spritzenkörper montiert. Bei der Ausführung mit umspritzter Nadel erfolgt das Spritzgießen des Spritzenkörpers mit eingelegter Nadel. Bei einem zweischichtigen Aufbau des Spritzenkörpers wird ein Zwei-Komponenten-Spritzgießen vorgenommen.
2. Danach erfolgt ein Aufbringen der Gleitschicht innen im Spritzenzylinder unter Reinraumbedingungen. Vorzugsweise wird Silikonöl als Gleitmittel auf den Innenkörper des Spritzenzylinders unmittelbar nach dessen Herstellung durch Sprühen, Bürsten, Tauchen oder ähnliches aufgebracht. Vorteilhaft wird dabei eine Fixierung des Gleitmittels durch Wärme (Luftkonvektion oder Strahlung) vorgesehen. Alternativ ist auch die Verwendung eines UV-polymerisierbaren Silikonöls bzw. einer entsprechenden Silikonemulsion möglich.
3. Im Anschluß daran erfolgt das Aufsetzen der Nadel-Schutzkappe 7.
4. Schließlich erfolgt ein partikel- und bakterien-dichtes, magaziniertes Einsetzen der so behandelten Spritzenkörper in abgeschlossene Behälter im Reinraum und Sterilisieren durch Gammastrahlung, alternativ durch Ethylenoxidgas außerhalb des Reinraums.

Danach erfolgt — beim Pharmazeuten — das Befüllen der vormontierten Spritzeneinheit mit dem Inhaltstoff, das Vollmontieren, d. h. das Einsetzen von Kolbenstopfen und Kolbenstange, bzw., wenn erforderlich, eine abschließende Autoklavierung und Inspektion sowie die Etikettierung und Sekundärverpackung. Vrbereitende Schritt für Füllgut, Kolbenstopfen und -stangen und

weiter Packmaterialien werden prinzipiell wie beim Stand der Technik ausgeführt.

Die Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens gegenüber dem bekannten Verfahren sind:

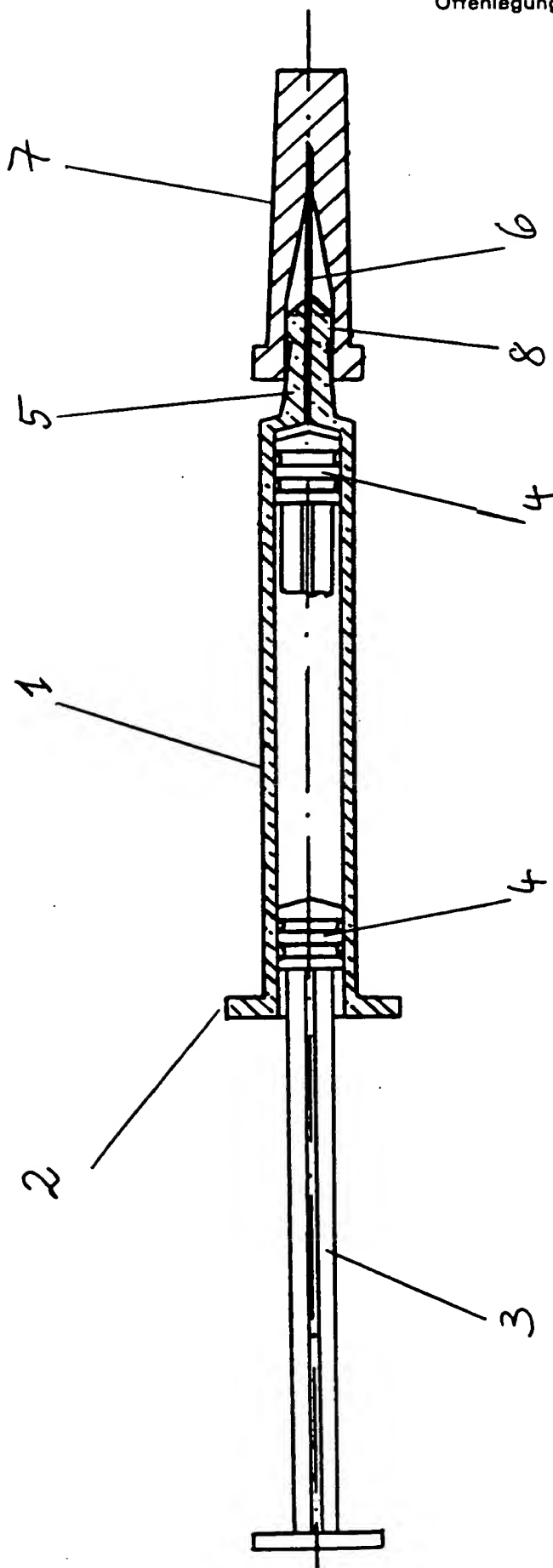
- a) Das umständliche Waschen und Trocknen der Spritzenkörper entfällt, da die Kunststoffteile unter Reinraumbedingungen (Partikelarmut) hergestellt werden können. Eine Depyrogenisierung ist dabei für kleinvolumige Behältnisse, wie im Fall der Erfindung, nicht erforderlich.
- b) Das Silikongleitmittel wird unmittelbar nach der Ausformung des Kunststoffes aufgebracht. Somit kann die kurz nach der Herstellung noch vorhandene erhöhte Oberflächenaktivität des Kunststoffes ausgenutzt werden, um die Haftung des Gleitmittels zu verbessern.
- c) Die Sterilisierung kann auf einfache Weise noch vor dem Befüllen mit dem Inhaltsstoff durchgeführt werden. Dadurch können dem abfüllenden Pharmazeuten bereits sterile vormontierte Spritzeneinheiten zur Verfügung gestellt werden, was die Verfahrensschritte beim Pharmazeuten maßgeblich vereinfacht.

Patentansprüche

1. Vorfüllbare partikelarme, sterile Einmalspritze für die Injektion von Präparaten mit einem Füllvolumen kleiner als 5 ml, bestehend aus einem Spritzkörper, der
 - einen innen mit einer Gleitschicht versehenen Spritzenzylinder (1) mit einem offenen Ende zur Aufnahme eines Spritzenkolbens (4), der mittels einer Kolbenstange (3) im Spritzenzylinder bewegbar ist,
 - eine Griffleiste (2),
 - und einen Spritzenkopf (5)
 aufweist, und einer Injektionsnadel (6), die im Spritzenkopf (5) unlösbar befestigt ist und die durch eine Schutzkappe (7) aus einem weichelastischen Material abdeckbar ist, derart, daß die Nadel (6) in die Schutzkappe einsticht und damit verschlossen ist, während gleichzeitig die Innenseite des Kappenhemdes dichtend am Spritzenkopf anliegt, wodurch auch die äußere Fläche der Nadel abgedichtet ist, dadurch gekennzeichnet, daß
 - der Spritzenkörper aus Kunststoff besteht,
 - der Spritzenkörper gammasterilisierbar und/oder Ethylenoxid-sterilisierbar ist, ohne daß sich chemische und physikalische Eigenschaften, insbesondere Sprödigkeit und Farbe funktionsbeeinträchtigend ändern,
 - die Schutzkappe gammasterilisierbar und/oder Ethylenoxid-sterilisierbar ist, ohne daß sich chemische und physikalische Eigenschaften funktionsbeeinträchtigend ändern,
 - die Wandungen des Spritzenzylinders (1) und des Spritzenkopfes (5) in bezug auf die Wasserdampfdichtigkeit so ausgebildet sind, daß sie eine Durchlässigkeit v_n kleiner als $0,08 \text{ g}/(\text{m}^2 \times \text{d})$ bezogen auf eine Wandstärke von $500 \mu\text{m}$ aufweisen.
 - die Wandung zumindest im Bereich des Spritzenzylinders (1) glasig transparent ausgebildet ist, und
 - die Injektionsnadel (6) unmittelbar in den Spritzenkopf (5) integriert ist.

2. Einmalspritze nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Bereich des Spritzenkopfes (5), in dem die Injektionsnadel (6) gehalten ist, als Umspritzung der Nadel ausgeführt ist.
3. Einmalspritze nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Injektionsnadel (6) im Bereich der Umspritzung eine Profilierung oder Verformung aufweist.
4. Einmalspritze nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Injektionsnadel (6) in eine Ausnehmung am Spritzenkopf eingeklebt ist.
5. Einmalspritze nach einem der Ansprüche 1—4, dadurch gekennzeichnet, daß in dem Bereich des Spritzenkopfes (5), in dem die Injektionsnadel (6) gehalten ist, Versteifungselemente (11), insbesondere Stege, angeformt sind.
6. Einmalspritze nach einem der Ansprüche 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß die Anlagefläche des Spritzenkopfes (5), an der das Kappenhemd der Schutzkappe (7) dichtend anliegt, als Ringbund (8) ausgebildet ist.
7. Einmalspritze nach einem der Ansprüche 1—6, dadurch gekennzeichnet, daß von dem Spritzenkörper zumindest der Spritzenzylinder (1) aus einer inneren und äußeren Schicht (11, 12) aus verschiedenen Kunststoffen besteht.
8. Einmalspritze nach einem der Ansprüche 1—7, dadurch gekennzeichnet, daß der Kunststoff bzw. eine der Kunststoffschichten ein zyklisches Olefin-Copolymer (COC) ist.
9. Einmalspritze nach einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen den beiden Kunststoffschichten eine weitere Schicht aus metallischem, keramischem oder glasigem Material eingebracht ist.
10. Einmalspritze nach einem der Ansprüche 1—9, dadurch gekennzeichnet, daß der Spritzenzylinder (1) und der Spritzenkopf (5) innen mit einer Schicht aus metallischem, keramischem oder glasigem Material versehen ist.
11. Einmalspritze nach einem der Ansprüche 1—10, dadurch gekennzeichnet, daß der Spritzenzylinder und der Spritzenkopf außen mit einer Schicht aus metallischem, keramischem oder glasigem Material versehen ist.
12. Verfahren zum Herstellen einer vorfüllbaren sterilen Einmalspritze nach Anspruch 1 oder einem der folgenden, gekennzeichnet durch folgende Verfahrensschritte:
 - a) Herstellen des Kunststoff-Spritzenkörpers durch Spritzgießen im Reinraum (Partikelarmut).
 - b) Einbringen der Nadeln und der Schutzkappen partikelarm in den Reinraum und Montage am Spritzenkörper.
 - c) Aufbringen der Gleitschicht innen im Spritzenzylinder im Reinraum.
 - d) Partikel- und bakteriendichtes Verpacken der vormontierten Spritzen-Einheit im Reinraum, magaziniert in einem Behälter, ohne daß der Spritzenkörper zuvor einem Waschvorgang unterzogen wird.
 - e) Sterilisieren des Behälters samt Inhalt außerhalb des Reinraums durch Gammabestrahlung und Ethylenoxidbegasung.

Fig 1



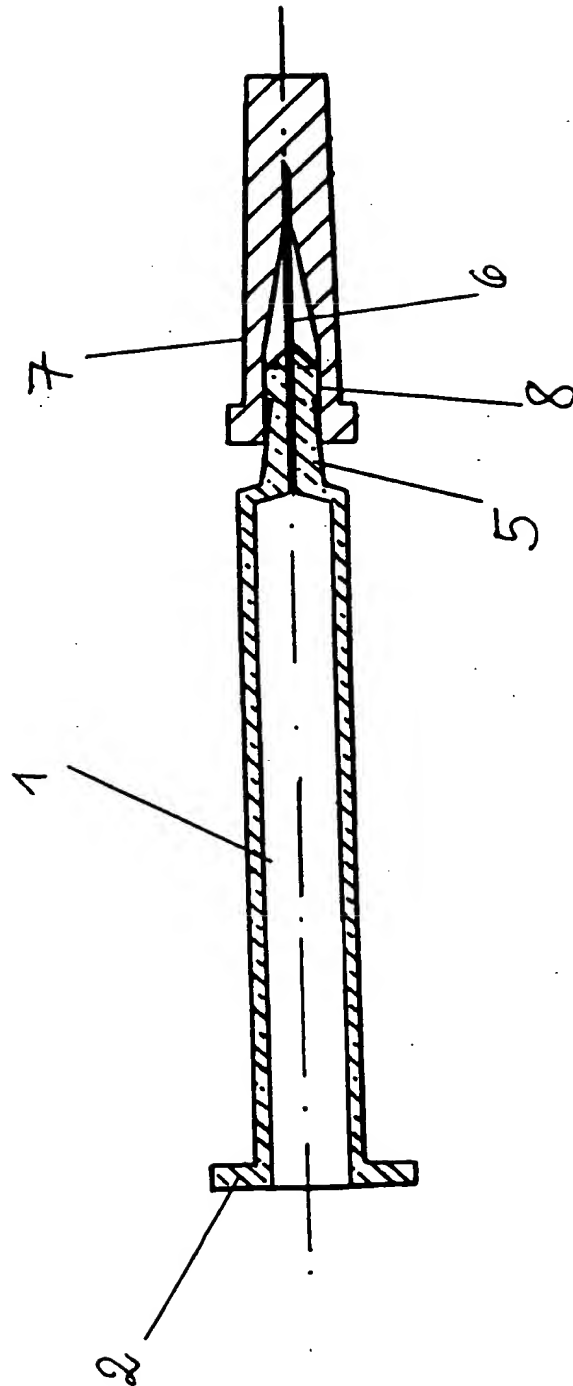


Fig. 2

Fig. 3

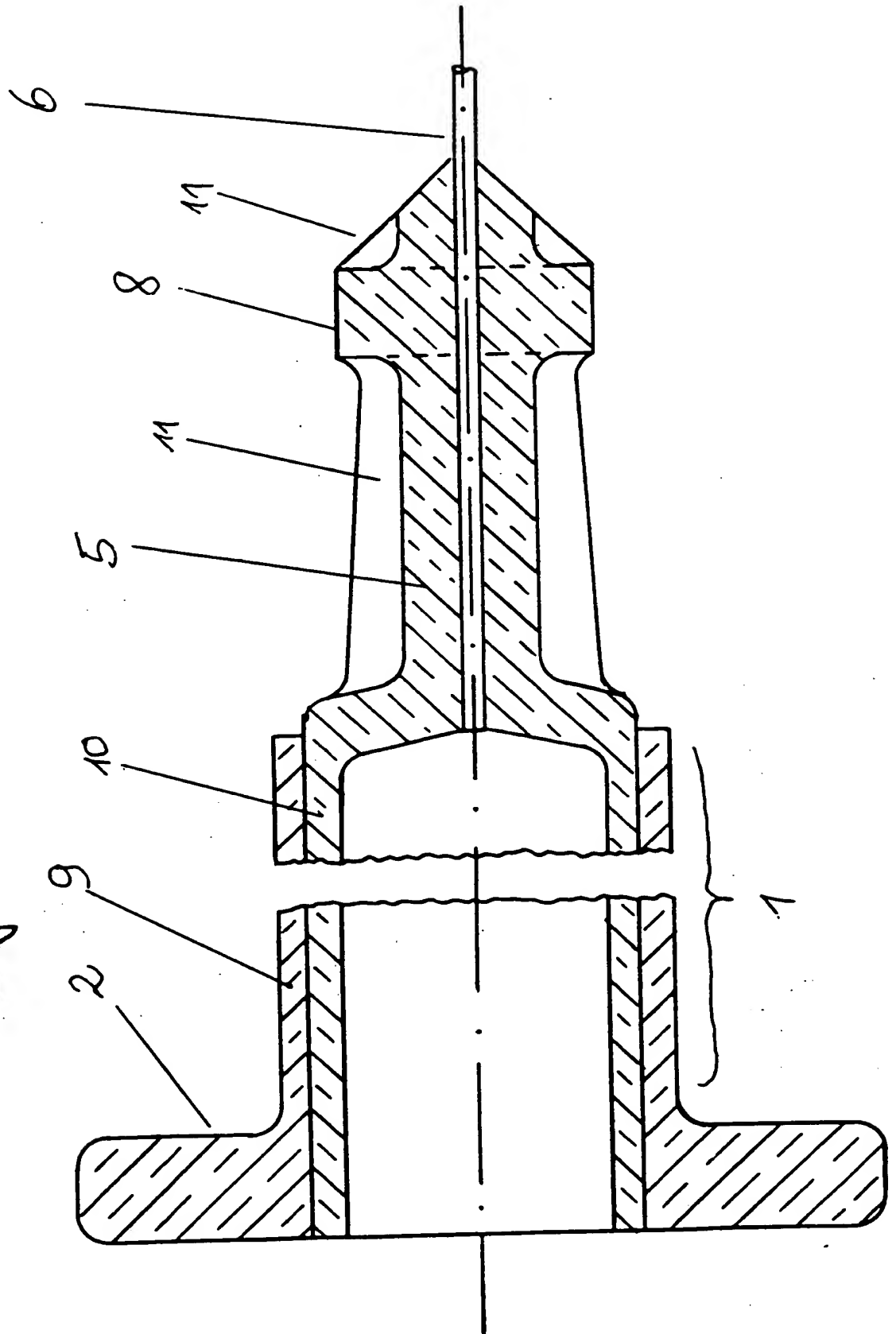


Fig. 4

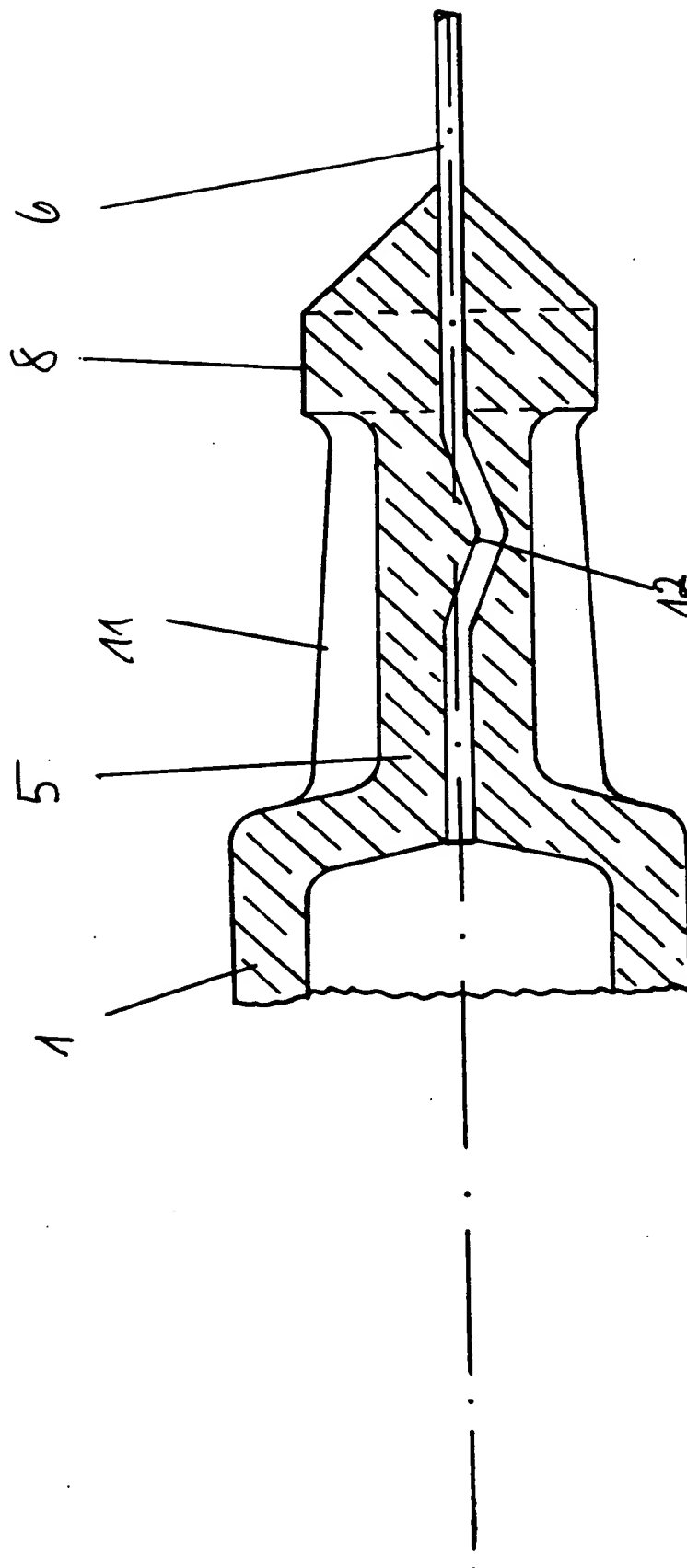


Fig. 5

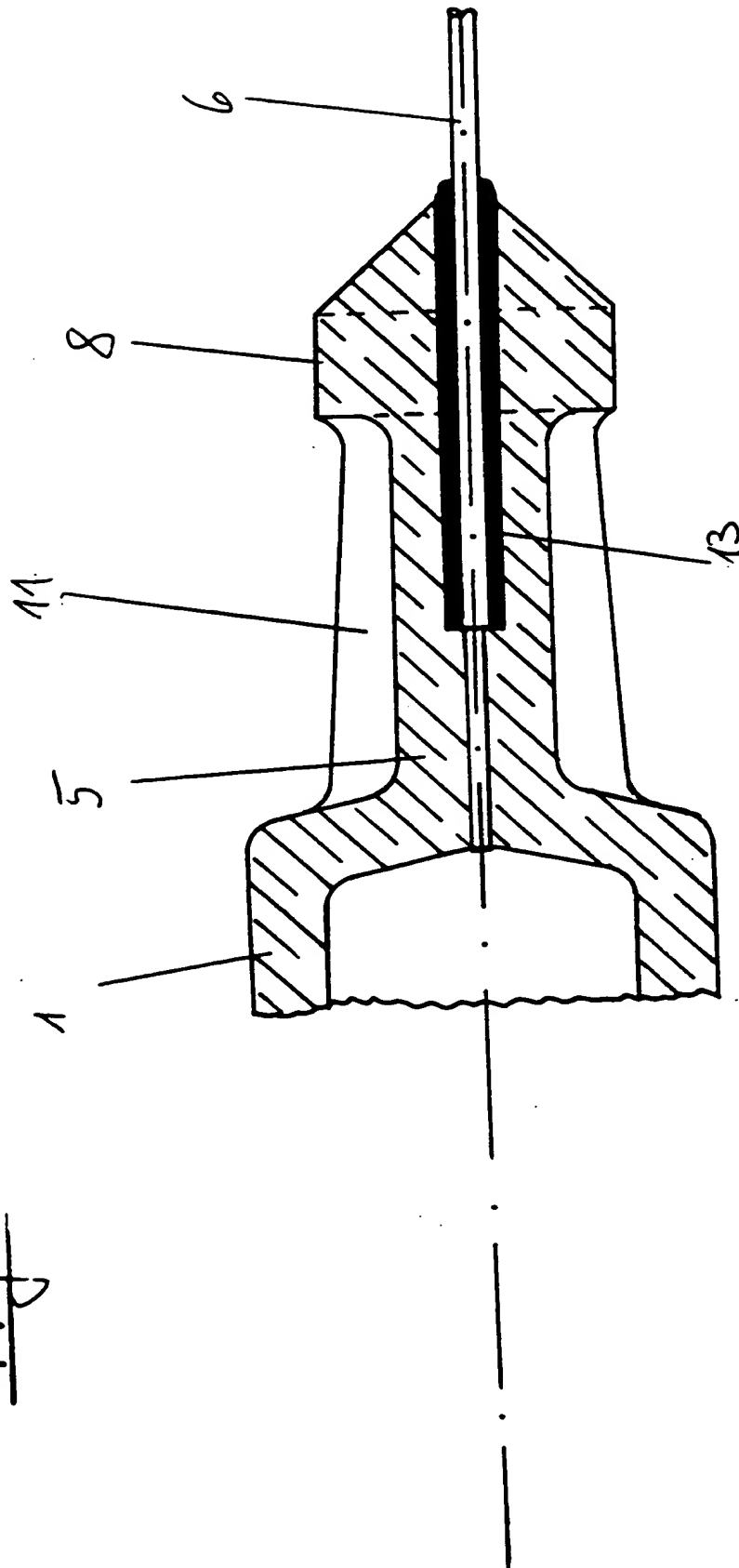


Fig. 6

